维普资讯 http://www.cqvip.com

·专家论坛·

神经生长因子与移植脾组织神经再生的关系

Relationship between nerve growth factor and neural regeneration in transplanted splenic tissue

郭光金 （第三军医大学基础医学部外科应用解剖与手术学教研室，重庆 400038）

[关键词] 脾脏；NGF；脾移植；神经再生
[中图分类号] R338；R657.6 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2008)02-0075-02

神经生长因子（nerve growth factor，NGF）是神经系统一种重要的生物活性因子。近年来研究发现了神经生长因子家族的其他成员，如脑源性神经生长因子（BDNF）、神经营养素-3（NT-3）、神经营养素-4（NT-4）、神经营养素-6（NF-6）等[1-2]，同时对神经生长因子的生物特性、分布和作用进行了广泛深入的研究。本文就神经生长因子的主要研究进展及其对再植脾神经再生的关系作一简述。

1 NGF的主要生物学特性及作用

1.1 NGF结构及分布

NGF是由3个亚单位即α、β、γ形成的7 s复合体，分子量约27 ku，等电点为5.1，沉降系数为7。β亚单位是NGF的生物活性区，它是由118个氨基酸组成的单链通过非共价键结合而成的二聚体；α亚单位功能尚不清楚；γ亚单位具有脂酶活性。根据蛋白质序列，NGF的DNA编码序列也已经阐明，并克隆出人类NGF的基因，从碱基排列顺序看人的NGF氨基酸排列顺序与小鼠有90%相同[2]。NGF广泛分布于神经系统和非神经系统中。NGF通过与其受体结合而引起生物学效应，NGF的受体有两类：一类是低亲和力受体，是一个75 ku的跨膜糖蛋白，它不仅与NGF结合，而且也与神经生长因子家族的其他成员，如BDNF、NT-3、NT-4等结合，且结合力相同。这种结合不起介导信号的作用，只对信号传递起协同作用；另一类是高亲和力受体，NGF的高亲和力受体是为原癌基因Trk编码的酪氨酸蛋白激酶受体-TrkA。NGF只有与TrkA结合并在低亲和力受体p75的协同作用下才能发挥正常的生物学效应[2-3]。

1.2 NGF的主要生物作用和作用机制

研究证明NGF对成熟脑内神经细胞也具有保护作用，而且主要作用于胆碱能神经元。目前对NGF用于治疗某些中枢神经性疾病，如老年性痴呆，阿尔茨海默病的研究和应用已经取得很大的发展，也取得了较好的效果，证明NGF对中枢神经元具有保护作用[4-5]。外源性的NGF能够阻止发育中的神经元，由于自然发生或轴突切断所引起的神经元死亡，从而保护发育中神经元的正常生长。实验显示当外周神经损伤后，靶细胞、神经胶质细胞和神经元本身受到Ca^{2+}和其它细胞因子、生长因子的作用引起分泌NGF及其他神经营养因子增加，致使受损神经元局部NGF浓度增加，保护神经元。NGF能够促进运动轴突再生，还能增加降钙素相关肽和生长相关蛋白-43（growth associated protein，GAP-43）免疫阳性再生轴突的数量和延伸长度。GAP-43的来源目前尚不清楚，有作者认为，GAP-43主要由神经元胞体产生[5-6]，研究发现神经胶质细胞、少突胶质细胞和Schwann细胞也可表达GAP-43。免疫组织化学研究显示，GAP-43由神经元合成，另一部分GAP-43可能来自Schwann细胞。

2 正常脾组织的神经支配和免疫功能的调控

2.1 脾脏的神经支配

脾脏主要由腹腔交感神经节后纤维支配，富含去甲肾上腺能传出神经纤维，同时含有少量胆碱能神经纤维，由脾门伴脾动脉入脾。脾交感神经纤维不含传入神经纤维，几乎是无髓鞘和Schwann细胞的传出神经束。神经纤维主要分布于小梁及白髓的淋巴小结和PALS中央动脉周围，呈网状或丛状包绕。脾脏除主要接受NA能神经支配外，还接受肽能神经的支配，主要分布于脾脏较大血管周围、少量位于白髓PALS内[6-7]。成年小鼠的脾内血管周围和红髓、白髓的淋巴细胞间广泛存在着生长相关蛋白（GAP-43）样免疫反应阳性纤维，少量纤维自中央动脉向动脉周围淋巴鞘的T细胞区伸出，这些研究结果揭示了神经系统对脾脏免疫功能调控的结构基础。脾脏交感神经末梢与脾

[收稿日期] 2008-01-11 [修回日期] 2008-02-10

维普资讯 http://www.cqvip.com

组织的接点属于化学性突触,其内存在一类特殊的细胞器-突触囊泡,根据大小和电子密度高低分为大致密颗粒囊泡、小致密囊泡和亮泡。囊泡内贮存着丰富的神经递质。脾交感神经末梢释放的递质主要是去甲肾上腺素、肾上腺素、神经肽Y等。神经末梢通过囊泡释放神经递质作用于脾淋巴细胞来调控脾脏的免疫功能。

2.2 神经对脾免疫功能的调控

外周免疫器官是神经系统和免疫系统结构上的唯一汇聚点,也是神经系统将电信号转化成化学信号影响免疫系统的重要场所,因此,作为机体最大的免疫器官,脾脏的功能受到神经系统的调控。一般认为神经系统对脾脏免疫功能的调节是通过直接的神经末梢释放神经递质与间接通过内分泌系统释放的激素两种途径,作用于免疫组织及免疫活性细胞达到调控的目的。脾交感神经对脾脏免疫功能的影响,主要是调节脾脏血液灌流量和脾免疫细胞的功能。有研究认为:脾脏的免疫功能与脾交感神经的兴奋性呈反相关关系,即脾交感神经兴奋增强,则脾脏的免疫功能减弱,反之,则脾脏免疫功能增强。有关脾交感神经抑制脾免疫功能的理论尚需要进一步的探讨[5]。

3 自体脾移植组织神经再生与NGF的关系

3.1 自体脾移植组织神经再生

过去认为脾脏是人体的无用之物,当脾脏创伤时可以随意切除。首例脾脏切除后凶险性爆发性感染(OPSI)发生后,脾脏的免疫功能才被予以重视[6-7]。随着对脾脏功能的深入研究,当脾脏受到严重破损时可自体脾片大网膜内移植,并得到广泛应用。但自体脾片大网膜移植完全切断了原有脾脏血供和神经支配,而缺乏血供和神经支配的脾组织是不可能存活和发挥生物学效应的,因此,移植脾片的血管和神经再生即成了脾脏移植成功的重要标志。作者采用免疫组化技术,用抗NPY抗体对NPY神经纤维进行染色,并应用图象分析测试NPY阳性神经对脾脏免疫功能的调节作用,显示自体移植脾组织经历坏死再生阶段,神经纤维随再生脾组织的出现而逐渐出现[6]。自体脾组织移植术后30 d内,移植脾组织内无NPY^+神经纤维,自体脾组织移植术后30 d至60 d,移植脾组织周围大网膜内NPY^+神经纤维末梢向移植脾组织内伸展,NPY阳性神经纤维开始出现,自体脾组织移植术后90 d,再生脾组织内可见NPY^+神经纤维,环绕新生毛细血管,有细小条索状纤维向脾组织中央发展,NPY阳性纤维逐渐增多,至移术后180 d,再生脾组织内NPY^+神经纤维广泛环绕于再生脾内血管周围呈条索状分布于脾组织实质内,其分布和密度接近于正常脾脏,而脾脏的免疫功能也相应地恢复。

3.2 自体脾移植组织神经再生与NGF

神经再生机制十分复杂,涉及诸多因素。当外周神经受损时,NGF及其受体在受损神经周围浓度明显增加,神经的功能恢复后NGF及其受体也随之恢复正常,说明了神经再生的过程与NGF有密切的关系。脾脏T、B淋巴细胞能够产生具有生物活性的神经生长因子。脾基质细胞中,存在NGF mRNA,表明基质细胞也产生NGF。体外实验证实,淋巴细胞组织块能够诱导共同培养的交感神经节神经的生长,且这种作用可以被NGF抗体完全阻断[7]。发育过程中的脾脏有高于正常水平的NGF受体mRNA的表达,高表达的NGF的转基因动物脾脏内交感神经密度明显高于正常,免疫应答中脾脏交感神经密度明显增加并向边缘区、红髓等含NGF细胞所在的部位伸展。NGF对于脾脏交感神经的发育,生长和功能维持具有十分重要的作用。NGF在脾神经再生中的机制尚不清楚,推测当脾脏受损移植后,移植脾组织中淋巴细胞、基底细胞产生NGF浓度增加,NGF一方面作为营养因子保护脾组织,另一方面,通过作用于神经再生轴突,调控Schwann细胞的增殖和分化,诱导相关蛋白的合成,促进神经的再生。

[参考文献]

[1] Mehler MF, Kessler JA. Growth factor regulation of neuronal development[J]. Dev Neurosci,1994, 16(3-4):180-195.

[2] Chalisova NI, Zakutskii AN, Aniskina A, et al. Development of rat spleen organotypic culture under the influence of aminoacids and antibodies against nerve growth factor receptors[J]. Morfologiia,2007,131(2):71-74.

[3] Micera A, Lambiase A, Stampachiacchiere B, et al. Nerve growth factor and tissue repair remodeling: trkA(NGFR) and p75(NTR), two receptors one fate[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2007,18(3-4):245-256.

[4] Williams BJ, Eriksdotter-Jonhagen M, Granholm AC. Nerve growth factor in treatment and pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Prog Neurobiol,2006,80(3):114-128.

[5] Tuszynski MH. Nerve growth factor gene therapy in Alzheimer disease[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord,2007,21(2):179-189.

[6] 郭光金,王 林,蒋登金,等. 大鼠自体移植脾组织GAP-43+神经再生的实验研究[J]. 局解手术学杂志,2004,13(5):289-291.

[7] Bhargava S. Role of nerve growth factor and its receptor in the morphogenesis of neural tube in early chick embryo[J]. Gen Comp Endocrinol,2007,153(1-3):141-146.

(编辑:左艳芳)